

Katarzyna Cyganek

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Jak leczyć otyłość — przegląd aktualnych metod terapii

How to treat obesity — a review of current therapeutic methods

STRESZCZENIE

Stale wzrastająca częstość występowania otyłości powoduje, że jest ona istotnym problemem stanowiącym o zagrożeniu zdrowia publicznego. Badania epidemiologiczne dowodzą, że otyłość skraca czas przeżycia chorych oraz zwiększa umieralność z wszystkich przyczyn. Poniższa praca stanowi przegląd aktualnych sposobów leczenia zarówno dotyczących metod behawioralnych, jak i farmakoterapii oraz leczenia operacyjnego otyłości. Dane z badań obserwacyjnych potwierdzają skuteczność wszystkich metod leczenia. Długotrwałą poprawę zaburzeń metabolicznych oraz zmniejszenie śmiertelności chorych otyłych uzyskuje się, stosując metody chirurgii bariatrycznej. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 39–43)

Słowa kluczowe: otyłość, dieta redukcyjna, chirurgia bariatryczna

ABSTRACT

The prevalence of obesity has increased over the recent past and it is important and severe public health problem. Several previous studies have shown that patients with obesity have higher morbidity and mortality. This review article discusses the significance of each of the methods of weight reduction, briefly reviews prior research in each area, identifies barriers to success of losing weight, and makes some

recommendations. Diet and exercise are considered important components of a treatment strategy for adults with obesity. Appropriate use of diet and exercise can improve insulin sensitivity and glycemic control. Pharmacotherapy can be helpful in the treatment of obesity. The observations confirmed that surgically induced body weight loss in obese subjects decreased overall mortality and improved metabolic disturbances associated with obesity. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 39–43)

Key words: obesity, caloric restricted diet, bariatric surgery

Wstęp

Stale wzrastająca częstość występowania otyłości powoduje, że jest ona istotnym problemem stanowiącym o zagrożeniu zdrowia publicznego. Otyłość jest złożoną, wieloczynnikową chorobą, spowodowaną stylem życia promującym dodatni bilans energetyczny, występującą u osób z genetyczną predyspozycją do niej [1, 2]. Obecnie obserwuje się narastanie częstości otyłości. W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych od 1980 roku stwierdzono 2-krotnie większą częstość występowania otyłości oraz 3-krotnie większy wzrost nadwagi. W ostatniej dekadzie XX wieku zaobserwowano także zwiększenie częstości otyłości u dzieci [3]. Podobnie w Polsce nadwagę stwierdzono u 53% osób dorosłych [4]. Częste występowanie otyłości w populacji stanowi groźbę wybuchu epidemii cukrzycy typu 2 oraz innych powikłań otyłości [1]. Zaburzenia metaboliczne występujące u osób otyłych, jak insulinooporność i hiperinsulinizm, zaburzenia lipidowe, hormonalne, pobudzenie

Adres do korespondencji: dr med. Katarzyna Cyganek
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ
ul. Kopernika 15, 31-511 Kraków
tel.: (0 12) 424 83 01
e-mail: kcyganek@poczta.onet.pl
Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 1, 39–43
Copyright © 2008 Via Medica
Nadesłano: 11.01.2008

Przyjęto do druku: 25.01.2008

aktywności układu adrenergicznego, stan prozakrzepowy, stanowią składowe zespołu metabolicznego. Klinicznymi konsekwencjami otyłości i zespołu metabolicznego są choroba układu sercowo-naczyniowego, udar mózgu, cukrzyca typu 2, stłuszczenie wątroby i upośledzenie jej funkcji, kamienie cholesterolowe w pęcherzyku żółciowym, niektóre typy nowotworów [5–7].

Podstawowym celem procesu leczenia otyłości jest zmniejszenie ryzyka chorób jej towarzyszących, poprawa zaburzeń metabolicznych oraz profilaktyka wzrostu masy ciała. Istotna w tym procesie jest likwidacja nieprawidłowych zaburzeń żywieniowych i zmiana stylu życia pacjenta. Obecnie dostępne metody leczenia otyłości obejmują: modyfikację stylu życia wraz z ograniczeniami dietetycznymi i zwiększeniem aktywności fizycznej, terapię psychologiczną (behawioralną), leczenie farmakologiczne oraz operacyjne.

Wybór metody terapii zależy od stopnia otyłości oraz oceny ryzyka chorób towarzyszących. Przy nadwadze bez obecności zaburzeń metabolicznych należy wdrożyć modyfikację stylu życia i dodatkowo wsparcie psychologiczne. W przypadku otyłości I stopnia [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*): 30–35 kg/m²] do tego programu trzeba dołączyć leczenie farmakologiczne. Jeżeli istnieją czynniki ryzyka miażdżycy, farmakoterapię należy rozpocząć już przy BMI powyżej 27 kg/m². Do leczenia otyłości ołbrzymiej (BMI > 40 kg/m²), po niepowodzeniu terapii zachowawczej, stosuje się leczenie chirurgiczne. Natomiast gdy istnieją powikłania otyłości ołbrzymiej, chorego można od razu zakwalifikować do leczenia operacyjnego [1].

Podstawą leczenia redukującego masę ciała jest racjonalna, indywidualnie dobrana dla chorego dieta. Pacjent powinien być przeszkolony w zakresie prawidłowego żywienia przez doświadczoną dietetyka. Prawidłowo skomponowana dieta powinna stanowić zrównoważone jakościowo pożywienie dostarczające składniki odżywcze zgodnie z normami żywieniowymi, nie prowadzić do niedoborów pokarmowych i być zgodna z kulturowymi zwyczajami żywieniowymi. Podstawowe zalecenia obejmują ograniczenie spożycia cukrów prostych i pokarmów bogatotłuszczowych oraz wysoko przetworzonych. Deficyt energetyczny nie powinien przekraczać 25–35% średniego spożycia dziennego. Na podstawie badań epidemiologicznych stwierdzono skuteczność leczenia dietetycznego otyłości i współistniejących zaburzeń metabolicznych w postaci poprawy profilu lipidowego, obniżenia stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator*

inhibitor-1), a także jego rolę w prewencji cukrzycy typu 2 [8–11].

Kolejnym elementem terapeutycznym w leczeniu otyłości jest wysiłek fizyczny. Skuteczne jest stopniowe zwiększanie podstawowej aktywności fizycznej aż do wprowadzania intensywniejszych ćwiczeń. Zalecane obciążenie powinno wynosić 50–70% VO_{2max}, tak aby zwiększenie wydatku energetycznego wynosiło 100–200 kcal/dobę (maksymalnie 300 kcal/dobę). Zaleca się stopniowe zwiększanie częstotliwości sesji ćwiczeniowych od początkowo 3 razy w tygodniu do codziennych ćwiczeń po 30–45 minut [1]. Istotny jest także indywidualny dobór ćwiczeń dla chorego ze względu na ograniczenia ortopedyczne. W przypadku otyłości ołbrzymiej nie zaleca się wysiłku obciążającego układ szkieletowo-mięśniowy, takie jak: bieganie, gra w piłkę, schodzenie po schodach, jazda na nartach czy wspinaczka wysokogórska [1]. Zastosowanie zwiększonej aktywności fizycznej powoduje znaczącą poprawę w zakresie redukcji masy ciała, zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej brzusznej oraz zwiększenie wydolności układu oddechowego i układu krążenia [11–14]. Należy sobie jednak zdawać sprawę z trudności związanych ze zmianą stylu życia i dawnych nawyków chorego, z tego powodu powinno mu się zapewnić stałe wsparcie zarówno ze strony personelu medycznego, jak i rodziny.

W zakresie stosowania i utrwalania korzystnych nawyków żywieniowych istotna jest pomoc psychologiczna. Zajęcia psychologiczne dla otyłych pacjentów spełniają dwie zasadnicze funkcje — zwiększają świadomość chorego o zaburzeniach łaknienia i pomagają w zwiększeniu kontroli nad jedzeniem oraz stanowią wsparcie wynikające z przynależności do grupy i działań psychoterapeuty. Działania terapeutyczne mają ponadto na celu zmianę nieprawidłowych zachowań żywieniowych i utrwalenie zdrowych nawyków [1].

Leczenie farmakologiczne powinno się rozważyć w przypadku braku efektywności powyższych elementów leczniczych po okresie 3–6 miesięcy. Dotychczas stosowano wiele leków, z których jednak większość okazała się nieskuteczna w terapii długotrwałej lub niebezpieczna. Efektywnym lekiem wpływającym na redukcję masy ciała jest sibutramina. Jest to lek o podwójnym działaniu adrenergiczno-serotonergicznym. Poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego monoamin pobudza ośrodek sytości i hamuje podwzgórzowy ośrodek głodu, a poprzez stymulację współczulną receptorów β_3 w tkance tłuszczowej brunatnej powoduje nasilenie termogenezy. Wykazuje długoterminowy wpływ na masę

ciała, zmniejszenie ilości tłuszczu brzuszego, poprawę glikemii i profilu lipidowego [14–16]. Jest także skuteczna u chorych na cukrzycę [17]. Działania niepożądane leku to: bóle głowy, suchość w ustach, anoreksja, bezsenność i zaparcia. Dobowa dawka 10–15 mg może spowodować przyspieszenie akcji serca i wzrost ciśnienia tętniczego, który skutecznie można opanować, dołączając do leczenia małą dawkę leku β -adrenolitycznego. Podczas leczenia należy kontrolować wymienione parametry. Przeciwwskazaniami do stosowania sibutraminy są choroba wieńcowa i schorzenia tętnic przebiegające ze zwężeniem światła, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, ciężkie uszkodzenie nerek i wątroby.

Kolejnym stosowanym w leczeniu otyłości lekiem jest orlistat — hamujący selektywnie działanie lipazy trzustkowej i zmniejszający wchłanianie tłuszczów z przewodu pokarmowego. Orlistat działa w ścianie przewodu pokarmowego i jest całkowicie wydalany przez ten przewód. Powoduje zahamowanie wchłaniania tłuszczów i wydalanie 30% spożytych tłuszczów wraz ze stolcem. U otyłych chorych na cukrzycę lek ten ma także niezależny pozytywny wpływ na profil lipidowy, poprawę kontroli glikemii oraz istotnie zmniejsza wartości ciśnienia tętniczego [18, 19]. Ponadto wykazano skuteczność orlistatu w prewencji cukrzycy typu 2 oraz w redukcji innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe [20–22]. Wykazano także wpływ tego leku na zwiększenie poposiłkowego stężenia glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, *glucagon like peptide-1*) [23]. Objawy niepożądane dotyczą głównie przewodu pokarmowego. Lek stosuje się w dawce 120 mg 3 razy dziennie w czasie głównych posiłków, łącznie z łagodną dietą niskokaloryczną, bogatą w owoce i warzywa. Przeciwwskazaniami do podawania orlistatu są zespół upośledzonego wchłaniania, cholestaza i ciąża.

Kolejnym nowym lekiem jest antagonistą receptorów kannabinoidowych CB1 — rimonabant. Receptory te znajdują się w ośrodkowym układzie nerwowym w podwzgórzu i układzie limbicznym oraz w tkance tłuszczowej, w przewodzie pokarmowym, mięśniach i wątrobie. Ich aktywacja powoduje mniejsze uwalnianie neurotransmiterów w mózgu [24]. Układ kannabinoidowy obejmujący endogenne endokannabinoidy wraz ze specyficznymi receptorami CB1 i CB2 wpływa na kontrolę poboru pokarmu i modulowanie jedzenia związanego z odczuwaniem przyjemności, a także na bilans energetyczny [25]. W programach badawczych RIO (*Rimonabant in Obesity*) wykazano pozytywny wpływ

rimonabantu na redukcję masy ciała [26, 27]. Stwierdzono także poprawę w zakresie profilu lipidowego, a zwłaszcza zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL i obniżenie stężenia triglicerydów oraz zmianę proporcji małych, gęstych cząsteczek LDL cholesterolu na korzyść dużych cząsteczek LDL [26]. U chorych na cukrzycę wykazano poprawę wyrównania cukrzycy w postaci obniżenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) [28]. Główne objawy niepożądane to: depresja, nudności, zawroty głowy. Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Jednak lek ten nie został zarejestrowany przez *Food and Drug Administration* (FDA) z powodu znacznego odsetka objawów niepożądanych w postaci depresji z myślami samobójczymi — aż do 30% w terapii długofalowej.

Dodatkowo w celu prewencji rozwoju cukrzycy oraz poprawy w zakresie zaburzeń lipidowych do leczenia otyłości wprowadza się także leki zmniejszające insulinooporność, takie jak biguanidy i tiazolidinediony. W badaniu *Diabetes Prevention Program* stwierdzono 31-procentową redukcję ryzyka wystąpienia cukrzycy przy zastosowaniu metforminy u otyłych pacjentów [29]. Z tego powodu u otyłych chorych na cukrzycę dużą skuteczność wykazuje łączne stosowanie metforminy z sibutraminą.

Współczesne techniki chirurgiczne obejmują redukcję objętości żołądka poprzez wykonanie gastropastyki żołądka, wraz z jego bypassesem, dystalnej gastrektomii oraz usunięcie większej części żołądka z połączeniem opuszki dwunastnicy z żołądkiem, opaskowanie żołądka, stymulację żołądka wszczepionym stymulatorem, zakładanie wewnątrzżołądkowych balonów i wreszcie neuromodulację aktywności nerwów błędnych za pomocą mikrochipów. Wszystkie te zabiegi można przeprowadzić techniką laparoskopową. Stwarza to możliwość szybszego gojenia ran i mniejszy odsetek przepuklin w bliżnie pooperacyjnej, mniejsze upośledzenie wydolności oddechowej oraz krótszy czas hospitalizacji. Obecnie chirurgiczną metodą referencyjną jest zmniejszenie objętości żołądka za pomocą gastropastyki z bypassesem żołądka metodą Roux-en-Y, dzięki której uzyskuje się 30–40-procentową redukcję masy ciała. Częstym zabiegiem jest także laparoskopowy zacisk żołądkowy (*Lap-Band System*). Wyniki badań wskazują na znaczną poprawę w zakresie zaburzeń metabolicznych wraz z szybką redukcją masy ciała, jaka następuje po takim leczeniu operacyjnym [30–32]. Ta poprawa wiąże się nie tylko z mechanicznym zmniejszeniem żołądka, ale także z modyfikacją wydzielania peptydów jelitowych — spadkiem stężenia greliny i zwiększeniem wydzielania peptydu

YY oraz GLP-1 [33]. Najczęściej spotykanymi powikłaniami tego rodzaju zabiegów są powikłania okołoperacyjne oraz niedobory pokarmowe. Wydaje się, że obecnie techniki operacyjne są najskuteczniejszą (o długotrwałym efekcie) metodą leczenia otyłości, zwłaszcza ołbrzymiej. Z długofalowych badań epidemiologicznych wynika, że ten sposób leczenia prowadzi do utrzymywania się redukcji masy ciała po 10 latach średnio o 14–25%, zwiększa przeżywalność chorych, zmniejszając ich umieralność z wszystkich przyczyn, a zwłaszcza z przyczyn sercowo-naczyniowych, z powodu nowotworów, poprawia jakość ich życia, co często umożliwia powrót do pełnej aktywności zawodowej i społecznej [34, 35].

Podsumowując, skuteczne leczenie otyłości wymaga współdziałania zespołu leczącego obejmującego: lekarza, dietetyka, psychologa, edukatora, fizjoterapeutę i chirurga. W konsekwencji nawet 5-procentowa redukcja masy ciała przynosi istotne korzyści związane ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelności.

PIŚMIENNICTWO

1. Raport of the WHO consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 2000; 894: 1–253.
2. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Obesity Education Initiative: Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH, HHLBI. Bethesda 1998.
3. Pi-Sunyer X. The role of weight loss in improving metabolic outcomes. Clinical update. Medscape 2002; 3: 1–15.
4. Zdrojewski T., Babinska Z., Bandosz P. i wsp. Związek nadwagi i otyłości z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 r. (NATPOL II, NATPOL III). Medycyna Metaboliczna 2002; 4 (supl.): 32.
5. Kahn B., Flier J. Obesity and insulin resistance. J. Clin. Invest. 2000; 106: 473–481.
6. Field A., Coakley E., Spadano J. Impact of overweight on the risk of developing common chronic disease during 10-year period. Arch. Intern. Med. 2001; 161: 1581–1586.
7. Calle E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M. Overweight, obesity and mortality from cancer in prospectively studied cohort of U.S. adults. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1625–1638.
8. McAuley K., Williams S., Mann J. i wsp. Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity: a randomised controlled trial. Diabetes Care 2002; 25: 445–452.
9. Uusitupa M., Lindi V., Louheranta A., Salopuro T., Lindström J., Tuomilehto J.; for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Long-term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes 2003; 52: 2532–2538.
10. Lindström J., Louheranta A., Manninen M. i wsp.; for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care 2003; 26: 3230–3236.
11. Van der Bruggen M., Bos G., Bemelmans W., Hoogenveen R., Vijgen S., Baan C. Lifestyle interventions are cost-effective in people with different levels of diabetes risk. results from a modelling study. Diabetes Care 2007; 30: 128–134.
12. Tuomilehto J., Lindström J., Eriksson J. i wsp. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 134–1350.
13. Wing R., Goldstein M., Acton K. i wsp. Behavioural science research in diabetes. Lifestyle changes related to obesity, eating behavioural and physical activity. Diabetes Care 2001; 24: 117–123.
14. Gokcel A., Karakose H., Erotrier E., Tanaci N., Tutuncu N., Guvenur N. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. Diabetes Care 2001; 24: 1957–1960.
15. Finer N., Bloom S., Frost G., Banks L., Griffiths J. Sibutramine for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes. Metab. 2000; 2: 105–112.
16. James W., Astrup A., Finer N. i wsp. Effect of sibutramine on weight maintains after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet 2000; 356: 2119–2125.
17. Redmon B., Reck K., Raatz S. i wsp. Two-year outcome of a combination of weight loss therapies for type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1311–1315.
18. Miles J., Leiter L., Hollander P. i wsp. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002; 25: 1123–1128.
19. Kelley D., Kuller L., Mkolanis T., Harper P., Mancino J., Kalhan S. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 33–44.
20. Torgerson J., Hauptman J., Boldrin M., Oström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004; 27: 155–161.
21. Lamotte M., Annemans L., Lefever A., Nechelpu M., Masure J. A health economic model to assess the long-term effects and cost-effectiveness of orlistat in obese type 2 diabetic patient. Diabetes Care 2001; 25: 303–308.
22. Richelsen B., Tonstad S., Rössner S. i wsp. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients. Diabetes Care 2007; 30: 27–32.
23. Damci T., Yalin S., Balci H. i wsp. Orlistat augments postprandial increases in glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2004; 27: 1077–1080.
24. Cota D., Marcisano G., Vicannati V., Stalla G., Pasqualli R., Pagotto U. Endogenous cannabinoid system as modulator of food intake. Int. J. Obes. 2003; 27: 189–301.
25. Cota D., Marcisano G., Tschop M. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. Int. J. Obes. 2003; 112: 423–431.
26. Van Gaal L., Rissanen A., Scheen A., Ziegler O., Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 2005; 365: 1389–1397.
27. Pi-Sunyer F., Aronne L., Heshmati H., Devin J., Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295: 761–775.
28. Scheen A., Finer N., Hollander P., Jensen M., Van Gaal L., RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. Lancet 2006; 368: 1632–1634.

29. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidents of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
30. Pender C., Goldfine I., Tanner C., Pories W. Muscle insulin receptor concentrations in obese patients post bariatric surgery: relationship to hyperinsulinemia. *Intern. J. Obesity* 2004; 28: 363–369.
31. Dixon J., O'Brien J. Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding. *Diabetes Care* 2002; 25: 358–363.
32. Morabito A., Doldi S. Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity. A 4-year case-controlled study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2703–2709.
33. le Roux C., Aylwin S., Batterham R. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann. Surg.* 2006; 243: 108–114.
34. Adams T., Gress R., Smith S. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 753–761.
35. Sjöström L., Narbro K., Sjöström D. i wsp. for the Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in swedish obese subjects. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 741–752.